

## 論文の内容の要旨

論文題目：日本における新薬の臨床開発期間および審査期間に関係する要因の研究

氏名：石橋 太郎

### 【背景・目的】

新薬の臨床開発期間は対象疾患で異なるのみならず、多くの臨床試験からエビデンスを収集して承認取得と上市の成功確率を向上すること、早く上市して利益を最大化すること、臨床試験数や規模を絞って投入するリソースを抑えること等によってその長さが決まる。審査期間に関しても、規制当局が申請されたデータと審査中に蓄積される情報に基づいて新薬の有効性と安全性を判断すること、新薬を患者へ速やかに提供することによって行政機関としての評判を維持・向上すること等のトレードオフが生じる。すなわち、臨床開発期間と審査期間の長さは既定の規制やガイドラインのみならず、企業と規制当局による判断と両者の交渉および合意の帰結として決定されるものであり、事務的な手続きのルールとして一律に決まるものではない。

そこで本研究では、日本における新薬の臨床開発期間（初回治験届提出日－承認申請日）および審査期間（承認申請日－承認日）と開発品目の属性、企業が選択した開発戦略、審査ルール・体制、企業の属性との関係を探索し、両期間の予測性に係る要因を特定することを目的とした。また、医薬品医療機器総合機構（PMDA）設立後の審査のオペレーションに注目し、審査期間を4つに分割して詳細に分析することとした。さらに新薬のヘルスアウトカムとして市販後の安全性措置を取り上げ、臨床開発期間および審査期間との関係を確認することとした。分析にあたり、探索すべき課題として薬剤によって異なる臨床試験の実施やデータの収集および解釈の困難さの影響、外国臨床データや対面助言の活用等の企業の開発戦略と経験の影響、開発当時の承認審査のプロセスを構成する要因の影響を検討した。

### 【方法】

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座と日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所が構築したデータベースの2000－2009年に日本で承認された新薬を対象とした。企業と品目の属性、開発戦略と審査ルール・体制に関するデータ、治験計画届提出日、照会事項発出日等の非公表情報を含む臨床開発期間と審査期間に関するデータを企業から収集し（回収率96%）、審査報告書等の公表情報よりデータを補完した。分析は以下の1次の線形モデルを仮定し、最小二乗法により推計した。

（臨床開発期間，または審査期間） $i =$

$\alpha + \beta_1$ （品目） $i + \beta_2$ （開発戦略） $i + \beta_3$ （審査ルール・体制） $i + \beta_4$ （企業） $i + \beta_5$ （トレンド） $i + \mu_i$

$i$ : 2000－2009年の日本における承認品目

## 【結果】

### 1. 新薬の臨床開発および承認審査の特徴

研究対象とした臨床開発期間と審査期間の承認年別の推移を図1に示した。両期間のばらつきは薬剤の属性の違いのみならず、開発戦略の多様化、審査体制の変化等に起因すると推察された。

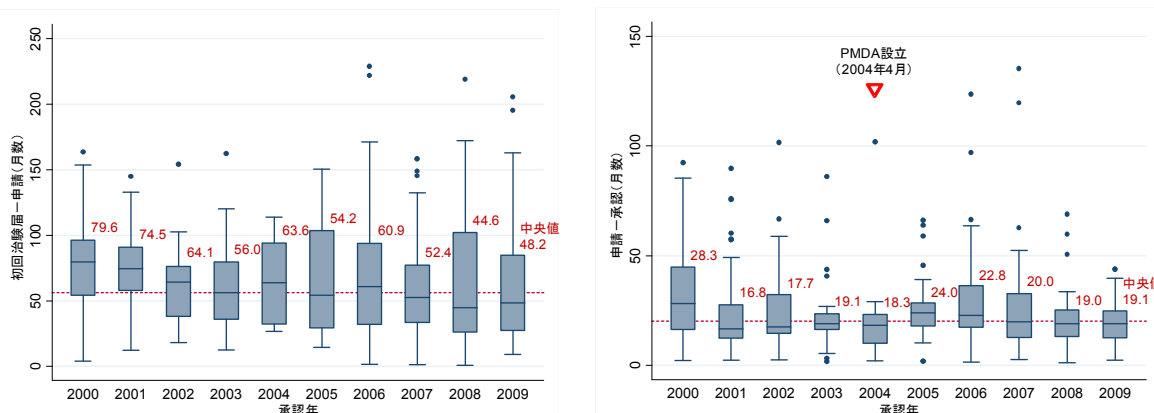


図1 承認年別の臨床開発期間と審査期間<sup>†</sup>

<sup>†</sup> 左は2000–2009年に承認され、国内試験データが得られた420品目の臨床開発期間。点線は中央値56.1ヵ月。  
右は2000–2009年に承認された580品目の審査期間。点線は中央値20.2ヵ月。

### 2. 臨床開発期間に関係する要因の探索的分析

2000–2009年の新薬384品目を対象に臨床開発期間と関係する要因を探索した結果、新有効成分含有医薬品（NME）以外の品目、優先審査品目、承認条件ありの品目、外国臨床データを国内承認申請に利用した品目の臨床開発期間は短く、申請前相談を実施した品目は長かった（表1）。

表1. 臨床開発期間、審査期間に関係する要因（2000–2009年、N=384）<sup>†</sup>

説明変数	臨床開発期間			審査期間		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値
NME以外	-23.7	5.2	<0.001 ***	-2.9	2.0	0.141
申請前相談を実施	12.5	4.2	0.003 ***	-5.2	1.6	0.001 ***
PMDA設立後の申請	-4.2	4.5	0.355	-8.6	1.7	<0.001 ***
優先審査	-10.2	6.1	0.097 *	-7.9	2.3	0.001 ***
承認条件あり	-9.3	4.9	0.059 *	-1.5	1.9	0.417
外国第2–3相試験データを利用	-12.5	4.7	0.008 ***	-2.1	1.8	0.253
切片	60.6	12.8	<0.001 ***	36.1	4.9	<0.001 ***
p値	<0.001			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.217			0.268		

有意水準: \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

<sup>†</sup> 統計学的に有意ではなかった説明変数は次のとおり：バイオ医薬品、同種同効薬、導入品、第2相終了後相談、学会・患者団体の要望書、評価資料とした第1–3相試験数、当該疾患領域の開発経験、外資系企業。また、薬効分類による調整を行った。

### 3. 審査期間に関係する要因の分析

審査期間を目的変数に上記モデルで回帰分析を行った結果、PMDA設立後の申請と優先審査は審査期間が短かった（表1）。申請前相談も審査期間が短く、見かけ上、延長した臨床開発期間を相殺した。NME以外の品目、学会・患者団体の要望書、承認条件等との関係は認められなかった。

変数として観察できない企業独自の属性を織り込んだ分析として、個々の企業のばらつきを固定効果または変量効果とし、対象をNME 212品目に絞り、開発戦略および審査ルール・体制に係

る変数と交差項、承認年、安全性に関するイベントを説明変数に追加した（表 2）。固定効果モデルでは PMDA への申請、申請前相談、優先審査の係数は負、PMDA への申請と申請前相談および PMDA への申請と優先審査の交差項の係数は正であり、PMDA 設立後は申請前相談と優先審査の期間短縮効果が減少しているという結果が得られた。対面助言の回数は 1 次の項が負、2 次の項が正であったことから、対面助言は一定の回数までは審査期間の短縮に関係するが、多数回となると短縮傾向は小さくなることが示唆された。審査中に追加臨床試験を実施した品目はその直接の影響として審査期間が長かった。企業を变量効果とした混合効果モデルでは固定効果モデルと同様の結果が得られ、加えて外国臨床データの活用と追加臨床試験実施後の再申請は審査期間が短く、バイオ医薬品は長いことが示された。安全性に関するイベントは有意ではなく、安全性に重大な問題が生じた薬剤と同じ薬効分類の新薬の審査が遅れるという仮説は支持されなかった。

表 2. 企業属性を考慮した分析にて審査期間に関係する要因（2000–2009 年 NME, N=212）<sup>†</sup>

説明変数	固定効果モデル			混合効果モデル		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値
バイオ医薬品	5.7	4.3	0.191	4.7	2.8	0.095 *
PMDA設立後の申請	-32.2	6.3	<0.001 ***	-32.8	4.7	<0.001 ***
申請前相談を実施	-11.6	5.3	0.032 **	-8.7	3.4	0.011 **
PMDA設立後の申請と申請前相談	14.9	6.1	0.016 **	11.1	3.9	0.004 ***
対面助言の回数	-5.0	2.4	0.044 **	-3.2	1.6	0.041 **
対面助言の回数の2乗	0.5	0.2	0.072 *	0.3	0.2	0.090 *
優先審査*	-23.5	5.8	<0.001 ***	-16.5	3.6	<0.001 ***
PMDA設立後の申請と優先審査	14.3	5.9	0.017 **	11.5	4.3	0.008 ***
外国第2–3相試験データを利用	0.9	3.0	0.771	-3.7	2.0	0.061 *
審査中に追加臨床試験を実施	37.7	6.4	<0.001 ***	31.0	3.7	<0.001 ***
追加臨床試験実施後に再申請	-8.4	5.4	0.120	-7.2	3.9	0.066 *
切片	18.7	8.9	0.039 **	26.6	6.3	<0.001 ***
$\sigma_u$ (企業)	14.2			4.1		
$\sigma_e$ (残差)	10.4			10.4		
$\rho$	0.651			0.136		

有意水準: \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

<sup>†</sup> 統計学的に有意ではなかった説明変数は次のとおり：同種同効薬、導入品、第2相終了後相談、PMDA 設立後の申請と第2相終了後相談の交差項、学会・患者団体の要望書、承認条件、評価資料とした第1–3相試験数、当該疾患領域の開発経験、同一薬効分類での重大な副作用発生。また、個別企業、承認年、薬効分類による調整を行った。

承認審査は複数のマイルストーンが設定され、段階的な判断が求められるプロセスであることから、PMDA 設立後の審査のオペレーションを精査する目的で、2004年4月以降に申請された239品目を対象に審査期間を4ステップに分割し、審査担当者の業務量に係る説明変数を追加して分析した（表 3）。審査前半は承認条件のある品目と外国臨床データを活用した品目が短く、審査後半は医薬品部会審議品目、同種同効薬のある品目、当該疾患領域の開発経験のある企業が時間を要することが示された。優先審査品目は初回照会事項発出から専門協議開催までの期間が短く、審査の滞りは審査の遅れと正に相関していた。審査中に追加臨床試験を実施した品目は専門協議までの期間が延びた。PMDA 設立後は対面助言と審査期間に関係は認められなかった。

#### 4. 臨床開発期間および審査期間と市販後の安全性措置の分析

臨床開発期間および審査期間の長さとし、市販後のアウトカムに関係に関して複数の報告があり、米国では審査プロセスの迅速化と新薬の安全性が議論になっている。そこで日本における関係を確認するため、2000–2009年のNME 194品目を対象に、目的変数を承認後3年間の添付文書改訂を伴う安全性措置の回数とし、両期間の長さとの関係をポアソンモデルにより分析した。その

表 3. 審査の各ステップに関係する要因 (2005-2009 年, N=239) †

説明変数	Step 1: 申請-初回照会発出			Step 2: 初回照会-回答提出			Step 3: 回答提出-専門協議			Step 4: 専門協議-承認			総審査期間		
	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値	係数	SE	p値
医薬品部会審議品目	1.0	0.8	0.229	-0.5	0.7	0.467	1.2	1.4	0.403	1.5	0.3	<0.001***	3.2	1.6	0.047**
同種同効薬あり	0.6	0.6	0.329	0.8	0.5	0.145	-0.8	1.1	0.439	0.4	0.3	0.098*	1.0	1.2	0.434
優先審査	-0.3	0.8	0.713	-1.8	0.6	0.005***	-4.4	1.3	0.001***	0.3	0.3	0.428	-6.2	1.5	<0.001***
承認条件あり	-1.2	0.7	0.091*	0.3	0.6	0.667	-1.3	1.2	0.286	-0.2	0.3	0.565	-2.4	1.4	0.080*
外国第2-3相試験データを利用	-1.4	0.6	0.021**	0.5	0.5	0.337	1.2	1.0	0.246	0.0	0.2	0.923	0.3	1.2	0.821
当該疾患領域の開発経験あり	-0.7	0.7	0.263	0.3	0.5	0.643	2.5	1.1	0.030**	-0.4	0.3	0.107	1.6	1.3	0.217
前年の審査チームの審査中品目数	0.2	0.1	0.001***	0.0	0.1	0.949	0.5	0.1	<0.001***	0.0	0.0	0.655	0.7	0.1	<0.001***
審査中に追加臨床試験を実施	-0.7	3.5	0.835	-0.8	2.9	0.793	16.9	6.1	0.007***	0.2	1.5	0.889	15.6	6.9	0.026**
切片	-0.2	5.5	0.970	7.6	4.6	0.097*	3.3	9.6	0.732	5.2	2.3	0.023**	15.9	10.7	0.141
p値	0.030			0.024			<0.001			0.003			<0.001		
自由度修正済み決定係数	0.156			0.165			0.364			0.225			0.475		

有意水準: \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

† 統計学的に有意ではなかった説明変数は次のとおり: NME 以外, バイオ医薬品, 導入品, 第2相終了後相談, 申請前相談, 学会・患者団体の要望書, 評価資料とした第1-3相試験数, 承認年の審査担当者数, 審査報告書等の総ページ数, 追加臨床試験実施後の再申請, 同一薬効分類での重大な副作用発生。また, 個別企業, 承認年, 薬効分類による調整を行った。

表 4. 安全性措置の回数に関係する要因 (2000-2009 年 NME, N=194) †

説明変数	IRR SE p値			IRR SE p値			IRR SE p値		
	IRR	SE	p値	IRR	SE	p値	IRR	SE	p値
臨床開発期間 (月数)	1.00	0.0	0.364	-	-	-	1.00	0.0	0.357
審査期間 (月数)	-	-	-	0.99	0.0	0.441	0.99	0.0	0.432
承認条件あり	2.48	1.0	0.030**	2.83	1.1	0.010**	2.53	1.1	0.027**
評価資料とした第1-3相試験の数	1.02	0.0	0.087*	1.02	0.0	0.052*	1.02	0.0	0.060*
p値	0.001			0.001			0.001		
Pseudo R-squared	0.248			0.247			0.250		

有意水準: \* p < 0.1, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

† 統計学的に有意ではなかった他の説明変数は次のとおり: PMDA 設立後の申請, 申請前相談, 優先審査, 外国第2-3相試験データの活用, 審査中の追加臨床試験の実施, 追加臨床試験実施後の再申請。また, 承認年, 薬効分類による調整を行った。

結果, 臨床開発期間および審査期間の発生率比 (IRR) はともに有意ではなかった (表 4)。承認条件ありの品目と評価資料とした臨床試験数は, 市販後の安全性措置と関係していた。

#### 【考察・まとめ】

データ入手の制約から先行研究がほとんどない臨床開発期間については, 薬剤の属性に応じて大きく異なること, 薬剤および企業の属性を調整した上で企業が選択する申請前相談の実施が正, 外国臨床データの活用が負にそれぞれ影響していることを初めて明らかにした。審査期間については, 先行研究に新たな要素を織り込んだモデルを構築した上で, グローバル化が進展し, 規制当局の体制が変化した近年の承認審査の姿を明らかにすることができた。申請前相談を実施した場合は臨床開発期間と審査期間が相殺されることを初めて示し, PMDA 設立後はその期間短縮効果が減少していることを明らかにした。外国臨床データの活用は外国規制当局の判断を参照して審査が進みやすくなる面と, 国内外のデータの解釈等で審査が複雑になる面の両方があることを示した。審査の各ステップに要した時間を目的変数とした本邦初の分析では, 優先審査品目は「初回照会発出-回答提出」と「回答提出-専門協議」における審査の待ち時間が短いこと, 審査中の品目の滞貨は審査の遅れと正に相関していることを明らかにした。新薬が日本人の健康に与える影響として市販後の安全性措置に注目した分析では, 対象とした新薬ではその安全性と臨床開発期間および審査期間の間に明確な関係は見出されなかった。

#### 【公表論文】

1. Ishibashi T, Yasuda K, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:487-91.
2. Ishibashi T, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:657-63.